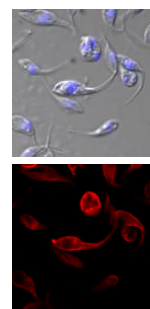


Laboratorio de Biología y Bioquímica de *Trypanosoma cruzi* (IBR-CONICET) busca tres postulantes para Beca Doctoral/Posdoctoral de CONICET 2018

Lugar a desarrollarse: Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR-CONICET) sede Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531 (2000), Rosario. <http://www.ibr-conicet.gov.ar/laboratorios/serra>.

Perfil del postulante: Bioquímico, Licenciado en Biología, Biotecnología y carreras afines.

La Organización Mundial de la Salud (WHO/OMS) estima la prevalencia de la Enfermedad de Chagas (o tripanosomiasis Americana) en unos 15 millones de casos, de los cuales entre el 15 y el 30 % desarrolla manifestaciones clínicas de la enfermedad. El protozoo responsable de esta enfermedad, *Trypanosoma cruzi*, posee un ciclo de vida complejo que incluye procesos de diferenciación celular y adaptación a distintos medios, como el intestino del insecto vector, el citoplasma celular y el medio sanguíneo de distintos mamíferos. Las líneas de investigación desarrolladas en este laboratorio apuntan al estudio de diversos procesos metabólicos relevantes en el ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*.



Tema: Bromodominios, acetilasas y desacetilasas en el mantenimiento y remodelación del citoesqueleto de *Trypanosoma cruzi*.

Investigadores responsables: Dr. Esteban Serra (serra@ibr-conicet.gov.ar) y Dra. Victoria Alonso (valonso@fbioyf.unr.edu.ar). Enviar CV con promedio y nota de presentación describiendo sus intereses y expectativas.

La acetilación de proteínas se ha revelado en los últimos años como una de las modificaciones postranscripcionales más frecuentes, tanto en bacterias como en células eucariotas. Si bien las bases moleculares de su acción no son completamente conocidas, se ha establecido que modula importantes procesos celulares como la modificación de la estructura de la cromatina, la transcripción, la progresión del ciclo celular, la regulación del metabolismo energético y la remodelación de microtúbulos. En los últimos años nuestro grupo se ha concentrado en el estudio de acetilasas, desacetilasas y bromodominios de *Trypanosoma cruzi*. Una particularidad muy llamativa de *T. cruzi* es poseer al menos dos proteínas con bromodominios citoplasmáticos, una de las cuales (*TcBDF3*) interacciona con la α -tubulina acetilada. Por otra parte, la acetilación alcanza a alrededor del 95% de la α -tubulina total, contrariamente a las células de mamíferos, donde no supera el 5%. Estos patrones extensos de acetilación de tubulina son específicos de tripanosomátidos y la interacción con *TcBDF3* parece cumplir roles esenciales ya que compuestos que inhiben la interacción *TcBDF3*/ α -tubulina tienen efectos negativos sobre el crecimiento de epimastigotes, la metaciclogénesis y la diferenciación de amastigotes a tripomastigotes.

En el presente proyecto se propone caracterizar la función de la α -tubulina acetilada en la remodelación y el mantenimiento del citoesqueleto de *T. cruzi*, un proceso de gran importancia durante los eventos de diferenciación celular que acompañan el desarrollo del ciclo de vida del parásito. Y además profundizar el estudio del rol de *TcBDF3* en la dinámica del citoesqueleto. El

trabajo a desarrollar implica la utilización de una variedad de técnicas de biología celular y molecular como cultivo de células eucariotas, citometría de flujo, manipulación génica (construcción de mutantes, delección mediante CRISPR/Cas9), microscopía de confocal, microscopía electrónica, purificación de proteínas recombinantes y la utilización de herramientas de bioinformática y estadística para el análisis de datos (No se requieren conocimientos previos en éstas técnicas).

Referencias: Alonso et al 2016 (doi: 10.1111/febs.13719), Ramallo, Alonso et al 2018 (doi: 10.1021/acscombsci.7b00172), Ritagliati et al 2015 (doi: 10.1371/journal.pntd.0003725), Alonso y Serra 2012 (doi: 10.1155/2012/452934).

Tema: Rol de las proteínas HMGB en la interacción parásito-hospedador durante la infección por *Trypanosoma cruzi*.

Investigador responsable: Dra. Pamela Cribb (cribb@ibr-conicet.gov.ar), enviar CV con promedio y nota de presentación describiendo sus intereses y expectativas.

Las proteínas “High Mobility Group B” (HMGBs) son una familia de proteínas ubicuas y presentes en una gran variedad de organismos. Cumplen roles tan fundamentales como diferentes entre sí, que van desde su participación en el control de la expresión génica por su capacidad de modular la estructura de la cromatina, hasta su función como “alarmina” en el espacio extracelular afectando la respuesta inmune, la quimiotaxis, la regeneración de tejidos y la inflamación. HMGB1 se ha asociado a la patogénesis de numerosas enfermedades, por lo que es considerada un blanco prometedor para el tratamiento de varias patologías en humanos como el cáncer y enfermedades autoinmunes.

Nuestro grupo fue el primero en caracterizar una HMGB en tripanosomas y proponer su posible participación en el control de la expresión génica del parásito. Por otra parte, nuestros resultados a la luz de la bibliografía, sugieren que la proteína HMGB de *Trypanosoma cruzi*, tendría un rol importante en la infección por *T. cruzi*, con funciones que podrían estar parcialmente solapadas con las de la HMGB1 del hospedador vertebrado. Es por eso que nos planteamos contribuir al conocimiento de los mecanismos implicados en la interacción parásito-hospedador durante la infección por *Trypanosoma cruzi* a partir del estudio de las proteínas High Mobility Group B de ambas partes, con particular atención en sus roles como mediadores de la respuesta inmune. Se pretende así, evaluar el posible rol de TcHMGB en la patogénesis de la Enfermedad de Chagas y su potencialidad como blanco terapéutico.

El trabajo a desarrollar implica la utilización de una variedad de técnicas de biología celular y molecular como cultivo de células eucariotas, citometría de flujo, técnicas inmunológicas, qRT-PCR, manipulación génica (construcción de mutantes, delección mediante CRISPR/Cas9), microscopía de fluorescencia, microscopía electrónica y la utilización de herramientas de bioinformática y estadística para el análisis de datos (No se requieren conocimientos previos en éstas técnicas).

Referencias: Cribb et al 2017 (doi: 10.1371/journal.pntd.0005350), Cribb et al 2011 (10.1016/j.ijpara.2011.06.009)

Tema: Relevancia del transporte y metabolismo de hemo en la proliferación e infectividad de *Trypanosoma cruzi*

Investigador responsable: Dra. Julia A. Cricco (cricco@ibr-conicet.gov.ar, jcricco@fbioyf.unr.edu.ar).
Enviar CV.

El *Trypanosoma cruzi* debe adaptar su metabolismo a la disponibilidad de nutrientes disponibles en los diferentes ambientes a los cuales se enfrenta durante el ciclo de vida. Además, debe suplir la cuota necesaria de metabolitos esenciales que el mismo no produce. Entre estos metabolitos se encuentra el grupo hemo, debido a que *T. cruzi* no es capaz de sintetizarlo, pero a su vez, presenta hemoproteínas que cumplen su función en diversas rutas esenciales como la síntesis de ergosterol y ácidos grasos insaturados y la cadena respiratoria mitocondrial.

En nuestro laboratorio estudiamos la ruta de transporte y distribución del grupo hemo en *T. cruzi*, focalizado en dilucidar su distribución hacia la mitocondria, que es la organela que concentra la mayor cantidad de hemo en la célula. En la mitocondria el hemo (o hemo B) es utilizado para la formación de citocromo c y los complejos II y III de la cadena respiratoria, y además es convertido a hemo A por medio de dos reacciones enzimáticas para ser luego utilizado únicamente por el complejo IV, la citocromo c oxidasa (CcO).

Uno de los temas de estudio que actualmente estamos desarrollando en nuestro grupo radica en la caracterización estructural y funcional de la proteína TcHTE (Merli et al., 2016) para asignar su rol en el transporte de hemo y su regulación. Para ello utilizamos diferentes aproximaciones desde la biología molecular y la genética de tripanosomátidos hasta la biofísica. Con ellas pretendemos obtener información sobre cómo el hemo o un complejo hemo-proteína puede regular la estabilidad y acumulación de TcHTE, siendo la presencia de TcHTE esencial para que el parásito pueda importar correctamente el hemo desde el hospedador. Por otro lado, nos hemos propuesto completar la caracterización del transporte de hemo en la mitocondria de *T. cruzi* y la síntesis de hemo A y cómo su regulación está asociada al metabolismo energético del parásito. Para ellos también utilizaremos técnicas bioquímicas y aproximaciones moleculares y genéticas modernas para obtener parásitos *knock down* o que expresen versiones recombinantes de las enzimas responsables de la síntesis de hemo A (TcCox10 y TcCox15).

Por último, hemos decidido abordar el estudio del transporte, distribución y almacenamiento de cobre en *T. cruzi* que si bien ha sido estudiado en otros organismos, hasta la fecha no existe información de cómo sucede en tripanosomátidos en general, ni en *T. cruzi* en particular. La relevancia de este tema radica en que tanto el grupo hemo (hemo A) como el ion cobre son esenciales para la actividad de proteínas mitocondriales, y debido a la toxicidad de ambos es razonable proponer la existencia de algún mecanismo que regule la disponibilidad de ambos cofactores en la mitocondria del parásito y que, posiblemente, resulte en una vía esencial para la subsistencia e infectividad del parásito.

Referencias: Buchensky et al 2010 (doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02109.x), Merli et al 2016 (doi: 10.1371/journal.pntd.0004359), Merli et al 2017 (10.1042/BCJ20170084).